Aus dem Institut f. med. Chemie und Hygiene der Universität Göttingen,
Direktor: Prof. Dr. Franz Schütz.

Über die bakterizide Wirkung einiger Medikamente

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Waldemar Hölscher

Medizinalpraktikant aus Bad Oeynhausen.

Göttingen.

Gedruckt bei August Schönhütte & Söhne, Grone (Kr. Göttingen).

1938.

Dekan: Prof. Dr. W. Krantz.
Berichterstatter: Prof. Dr. F. Schütz.

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Juni 1938.

Die Zahl der antiseptisch und desinfizierend wirksamen Mittel ist eine überaus große, selbst wenn nur diejenigen ausgewählt werden, welche in der Desinfektionspraxis, in der Wundbehandlung und in der Behandlung von Allgemeinerkrankungen eine Rolle spielen oder gespielt haben.

Mit der Absicht, die Wirksamkeit verschiedener injizierbarer Medikamente in handelsüblichen Konzentrationen auf Bakterien gegeneinander abzuwägen, stellten wir Reagenzglasversuche an. Über diese Untersuchungen soll hier berichtet werden.

Es wurden geprüft:

1. Atropin. sulfuricum 0,1 %ig
2. Cardiazol 10,0 %ig
3. Solvochin mit 25 % Chinin
4. Coffeinum Natrium benzoicum 25 %ig
5. Coramin 25 %ig
6. Digalen (1 ccm entspricht 0,05 g Fol. Digit.)
7. Ephedrinum hydrochloricum 5 %ig
8. K-Strophanthin (Boehringer)-Kombetin 0,05 %ig
9. Lobelinum hydrochloricum 0,3 %ig
10. Suprarenin. hydrochloricum solutum 0,1 %ig
11. Sympatol 5 %ig
12. Bismogenol 10,0 % ig.

Bei Durchsicht der einschlägigen Quellen in der bakteriologischen und chirurgischen Literatur fanden wir Arbeiten über die Beeinflussung von Bakterien durch Koffein, Cardiazol, Chinin und Chininalkaloide sowie Cloreton, einem der Suprareninlösung zugefügten Konservierungsmittel.

Über die Einwirkung des Kaffeeinfuses auf die Bakterien berichtet C. Lüderitz (1) im Jahre 1889. Er teilt mit, daß der schädigende Einfluß des Kaffees auf die Bakterien nicht ganz unbeträchtlich sei. Sämtliche daraufhin geprüfte Bakterienarten würden schon durch relativ kleine Mengen des wäßrigen Aus-

zuges (bei Zusatz desselben zur Nährgelatine) in ihrem Wachstum gehemmt und gingen in reinem Infus zu Grunde. Die Frage, welchen chemischen Bestandteilen des Kaffeeinfuses man die antiseptische Wirkung zuschreiben müsse, beantwortet L. dahin, daß der therapeutisch wichtigste oder als wichtigster geltende Bestandteil des Kaffees, das Koffein, hierbei sehr wenig beteiligt sei, daß dem Koffein zwar ein gewisser antibakterieller Wert zukomme, derselbe aber so gering sei, daß er an der Wirkung des Infuses sich nur ganz unbedeutend beteiligen könne. Wahrscheinlich seien es mehrere Stoffe, denen der antiseptische Einfluß zukomme. Man müsse an die dem Kaffee eigentümliche Gerbsäure denken und besonders an die aus den organischen Bestandteilen der rohen Bohnen beim Rösten derselben durch trockene Destillation entstehenden empyreumatischen Produkte.

Die Wirkung des Koffein hat ferner Roth (11) studiert, er stellte Versuche mit Trimethylxanthin an, um dessen Einfluß auf die Gruppe der Typhus-Coli-Bakterien zu untersuchen, dabei hauptsächlich von dem Gedanken ausgehend, ein Medikament zu finden, das das Wachstum der Darmflora gegenüber dem Bact. typhi zu hemmen vermöge. Er kam hierbei zu dem Schluß, daß Koffein, in bestimmter Menge und zu gewissen Nährböden hinzugesetzt, die Entwicklung, ja sogar die Lebensfähigkeit des Bact. coli vollständig zu hemmen vermöge, während das Bact. typhi gar nicht oder nur gering beeinflußt würde. Es wurde auf Grund dieser Ergebnisse ein Elektivnährboden angegeben, der ungefähr 1,2 % Koffein, neutralem Agar zugegeben, enthält.

Nach Untersuchungen von F. Kloumann (4) hält das Koffein schon in geringen Konzentrationen die freie Entwicklung sowohl der Thyphus- wie der Coli-Bakterien zurück, die hemmende Wirkung sei jedoch gegenüber Coli-Bakterien stärker als gegenüber Typhusbakterien; mit stärkeren Konzentrationen gelinge es, die Zahl der Coli-Bakterien herabzudrücken, ohne diejenige der Typhusbakterien zu beeinflussen. In noch stärkeren Konzentrationen gingen Coli-Bakterien zu Grunde, während Typhusbakterien nur eine mehr oder weniger erhebliche Verminderung ihrer Zahl erführen.

W. Gaethgens (5) gibt 1905 an, daß es durch Zusatz von 0,33 Proz. chemisch reinen, kristallinischen Koffeins zu dem Endoschen Fuchsinagar bei einer Alkalität von 1,5 Proz. Normalnatronlauge unter dem Phenolphtaleinneutralpunkt gelinge, eine

beträchtliche Wachstumshemmung der Coli-Bakterien zu erzielen, ohne die Entwicklung der Typhus- und Paratyphusbazillen zu beeinträchtigen.

Auf der Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Düsseldorf 1926 teilte Nißle (13) ein Anreicherungsverfahren zum Nachweis von Typhus-, Paratyphus- und Ruhrbazillen mit, das sich ebenfalls diese Koffeinwirkung zunutze macht.

Im Gegensatz zu dieser Wirkung des Koffeins gegenüber Bact. coli ist es unwirksam gegenüber Sporenbildnern, wie das Auftreten von Gasbrand nach Injektion von Koffein zeigt. Junghanns (18) schreibt in seiner Sammelstatistik über 60 Fälle von Gasbrand durch Einspritzung von Arzneimitteln: «Eine Zusammenstellung derjenigen Arzneimittel, nach deren Einspritzung sich an der Einspritzungsstelle ein Gasbrand entwickelte, zeigt an erster Stelle das Koffein (18 Fälle). Nach Adrenalineinspritzung und Kochsalzinfusion wurden je 6 derartige Fälle beobachtet. Im Anschluß an Einspritzungen von Chinin kam 5 mal und nach Kampfer und Morphineinspritzungen je 3 mal eine Gasphlegmone zum Ausbruch. Je 2 mal ist dieser unglückliche Zufall bei Asthmolysin und bei Moschustinktureinspritzungen vorgekommen. Mehrere Fälle, deren genaue Zahl leider nicht angegeben ist, beobachtete Christiansen nach Einspritzung von Digisolvin. Je ein Fall von Gasbrand ist im Schrifttum erwähnt nach Einspritzung von: Afenil, Ätheröl, Kalzium, Digalen, Digipurat, Novokain, Secacornin und Skopolamin.»

Weiter berichtet Junghanns, daß Heuß bei genauer Untersuchung des bei seinem Falle (Peritonitis) eingespritzten Koffeins und Digitoxins in den Lösungen die Gasbranderreger nachweisen konnte. Auch Nauwerk gelang der Nachweis der Bazillen in der verwendeten Koffein-Natrium-Salizylatlösung. In der überwiegenden Mehrzahl der im Schrifttum beschriebenen Fälle von Gasbrand nach Arzneimitteleinspritzungen bleibe jedoch die Infektionsquelle ganz unbekannt. In den einzelnen Arbeiten würden nur unsichere Wahrscheinlichkeitsursachen erörtert. Daß Asepsisfehler bei diesen unglücklichen Zufällen doch eine gewisse Rolle spielen, scheine nach der Auffassung einiger Bearbeiter aus der Tatsache hervorzugehen, daß die meisten derartigen Erkrankungen bei Einspritzungen von Koffein vorkommen, das stets in lebensbedrohenden Augenblicken rasch angewendet wird, wo in der Eile leicht Asepsisfehler vorkommen könnten. Ein sehr wichtiger Punkt,

auf den mit Recht in vielen Arbeiten hingewiesen würde, sei die Stärke der gewebsschädigenden Wirkung des verwendeten Arzneimittels und auch die Tiefe des Einspritzungsstiches. Für die anaeroben Gasbranderreger biete selbstverständlich eine örtliche, tief unter der Hautoberfläche sitzende Gewebsnekrose die allerbesten Wachstumsbedingungen. Da sei vor allem das Adrenalin zu nennen, das gleichzeitig Gewebsschädigung und Anämie, also Sauerstoffarmut, hervorrufe. Das Koffein sei gleichfalls ein sehr stark gewebszerstörendes Mittel, wenn es in die Muskulatur komme, wo es eine sofortige Koagulation des Sarkoplasmas hervorrufe. Es müsse deshalb ausdrücklich vor zu tiefem Einspritzen des Koffeins gewarnt werden.

Während die Alkaloide in der Pharmakologie eine hervorragende Stelle einnehmen, ist das Interesse an ihnen in der Bakteriologie immer gering gewesen. Eine Ausnahme bilden allerdings das Chinin und die Chininalkaloide. Wegen ihrer chemotherapeutischen Bedeutung sind sie in ausführlicher Weise erforscht worden und haben in kurzer Zeit eine außerordentliche Literatur hervorgerufen.

Hailer (10) schreibt, daß, so stark die Wirkung der Alkaloide auf höher organisierte Zellen auch sei, Bakterien durch die meisten Alkaloide und ihre Muttersubstanzen nur schwach beeinflußt würden: Pyridin, Piperidin und Chinolin hätten keine Hemmungswirkung in Gelatine gegenüber Staphylokokken und Bact. pyocyaneum, die salzsauren Salze von Kokain, Atropin, Morphin, Koffein hemmten das Wachstum dieser Keime noch nicht bei 1 % und höheren Konzentrationen. Von Luftkeimen und Schimmelpilzen könnten die meisten Alkaloide geradezu als Stickstoffquelle benutzt werden; in der Tat vermöchten ja auch Pilze sich auf den Lösungen giftiger Alkaloide anzusiedeln und in Drogen und Tabakblättern verschwänden die Alkaloide beim Lagern allmählich durch die Wirkung der Schimmelpilz- und Bakterienvegetation.

Dem Cardiazol wird von der Herstellerfirma (Knoll) als Nebenwirkung keimtötende Kraft nachgesagt. In der Fachliteratur fanden sich, außer einer Mitteilung von Gutschmidt und Lühr (21), keine Angaben über die bakterizide Wirkung von Cardiazollösungen. In der Cardiazol-Broschüre der Firma Knoll (22) ist angegeben: «Aus Versuchen, die v. Angerer vorgenommen hat, ergab sich, daß Keime, die in 1- und 10 % ige Cardiazol-Kochsalzlösungen eingesät wurden, sich weder vermehrten noch lebend

erhalten blieben, sondern sogar abgetötet wurden. Allerdings wird diese keimtötende Wirkung durch Gegenwart von Nährstoffen verringert. Indessen ist eine unfreiwillige Verunreinigung der zu therapeutischen Injektionen bestimmten Lösungen mit einer Menge von Nährstoffen, die dem im Versuch gemachten Zusatz von 2 % Bouillon entspricht, praktisch ausgeschlossen. Es ist also ein Wachstum von Bakterien in den durch die Apotheken hergestellten Cardiazol-Lösungen bei nur einigermaßen sauberer Handhabung nicht möglich.»

Gutschmidt und Lühr (21) teilen mit, daß in ihren Versuchen mit dem von der Firma fertig bezogenen Cardiazol liquidum und einer aus Cardiazol plv. selbsthergestellten 10 %igen wäßrigen Lösung Colibazillen und Staphylokokken in beiden Lösungen nach längstens 24-stündiger Einwirkungszeit abgetötet waren, Heubazillen dagegen noch nicht nach 60 Tagen. Sie könnten demnach die Angaben von Angerer über die bakteriziden Eigenschaften des Cardiazol nur hinsichtlich der nicht sporenbildenden Bakterien bestätigen; gegenüber Sporenbildnern sei es unwirksam. Daraus folge, daß man sich nicht auf die «selbststerilisierende» Wirkung des Mittels verlassen dürfe, sondern Cardiazollösungen genau wie andere Arzneizubereitungen sterilisieren müsse.

Wir stellten nun vergleichende Reagenzglasversuche an, um die Wirksamkeit verschiedener Medikamente gegeneinander abzuwägen, nicht aber die absoluten Abtötungszeiten zu ermitteln. Da es sich um vergleichende Untersuchungen handelt, wurden in jedem Versuche für alle Medikamente die gleichen Bakterienarten und Stämme verwendet und zwar Staphylococcus pyogenes aureus und Bacterium coli. Es wurden also eine Gram-positive und eine Gram-negative Bakterienart der Prüfung unterworfen, da zahlreiche Desinfizientien sich verschieden verhalten gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterienarten.

Zur Gewinnung von großen Keimmengen wurde die Ausgangskultur mit einer Platinöse auf Schrägagar ausgestrichen, dann 24 stündige Bebrütung bei 37° C. Es wurden nun mit 15 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung die Agaroberflächenkulturen abgeschwemmt und zur Befreiung von etwaigen gröberen Kulturpartikelchen und Bakterienklumpen filtriert. Von dieser Agarkulturabschwemmung wurden die Verdünnungen 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000 und 1 : 10000 hergestellt. Für die Versuche wählten wir die gerade noch leicht trübe erscheinende Verdünnung, bei dem

Versuch 1 die Verdünnung 1 : 1000, bei den Versuchen 2 und 3 1 : 100.

Von der gewählten Verdünnung wurde der Inhalt einer Platinöse von 5 mm Weite in 1 ccm des aus der sterilen Ampulle in ein steriles Röhrchen umgefüllten Medikamentes übertragen; daneben wurde 1 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung mit ebenfalls einem Öseninhalt der Keimsuspension beimpft und die Röhrchen während der Dauer der Einwirkung bei der gleichen Temperatur (Zimmerwärme) gehalten. Die Medikamente wurden durchweg Original-Ampullen entnommen, die wir von einer Aphotheke käuflich erwarben. Als Kontrollösung wählten wir physiologische Kochsalzlösung, da Kochsalz nur einen schwach hemmenden Einfluß auf das Wachstum von Mikroorganismen ausübt. Ein anderer Vergleichsmaßstab, etwa mit Phenol, war in unseren Versuchen nicht nötig, da die untersuchten Medikamente keine Desinfektionsmittel sind und wir nicht das Verhältnis des Keimtötungsvermögens zweier Mittel zahlenmäßig ausdrücken, sondern nur prüfen wollten, ob überhaupt Einwirkungen vorhanden sind.

Nach gemessenen Zeiten wurde ein Öseninhalt der 5 mm-Öse dem Gemisch entnommen, in 5 ccm einer 1 % igen Traubenzucker-Bouillon überimpft und 3 Tage bei 37° C bewahrt. Nach Süpfle (7,8) ist der optimale Nährboden für Staphylokokken die 3 % ige Traubenzucker-Bouillon, während Bact. coli am besten in 1 % iger Traubenzucker-Bouillon auskeimt. Im Interesse der Einheitlichkeit der Versuchsbedingungen wurde für Staphylokokken und Bact. coli gleichmäßig eine 1 % ige Traubenzucker-Bouillon gewählt.

Nach der Bebrütungszeit wurde bei makroskopisch sichtbarer Trübung des Bouillonröhrchens ein Anstrich auf Endo-Platten bei der Coli-Versuchsfolge, auf Agar bei den Staphylokokken gemacht. Aus diesen Plattenkulturen sowie weiteren kulturellen und mikroskopischen Untersuchungen ergab sich, ob es sich bei den gewachsenen Keimen um die der Einwirkung des Medikamentes ausgesetzten Keime handelte; somit wurde eine eventuelle Verunreinigung mit Luftkeimen ausgeschlossen.

Nichteintreten des Wachstums im Nährmedium ist aber nun kein Zeichen der Abtötung, die Keime können vielmehr im Zustand der Wachstumsbehinderung sein, der aber unter günstigen Umständen wieder unbeschränktem Wachstum Platz machen

kann. Die Verwendung von Bouillon zur Nachkultur ermöglicht allerdings, daß ein einziger noch entwicklungsfähiger Keim dasselbe, höchstens etwas verspätete, Wachstum gibt wie große Mengen.

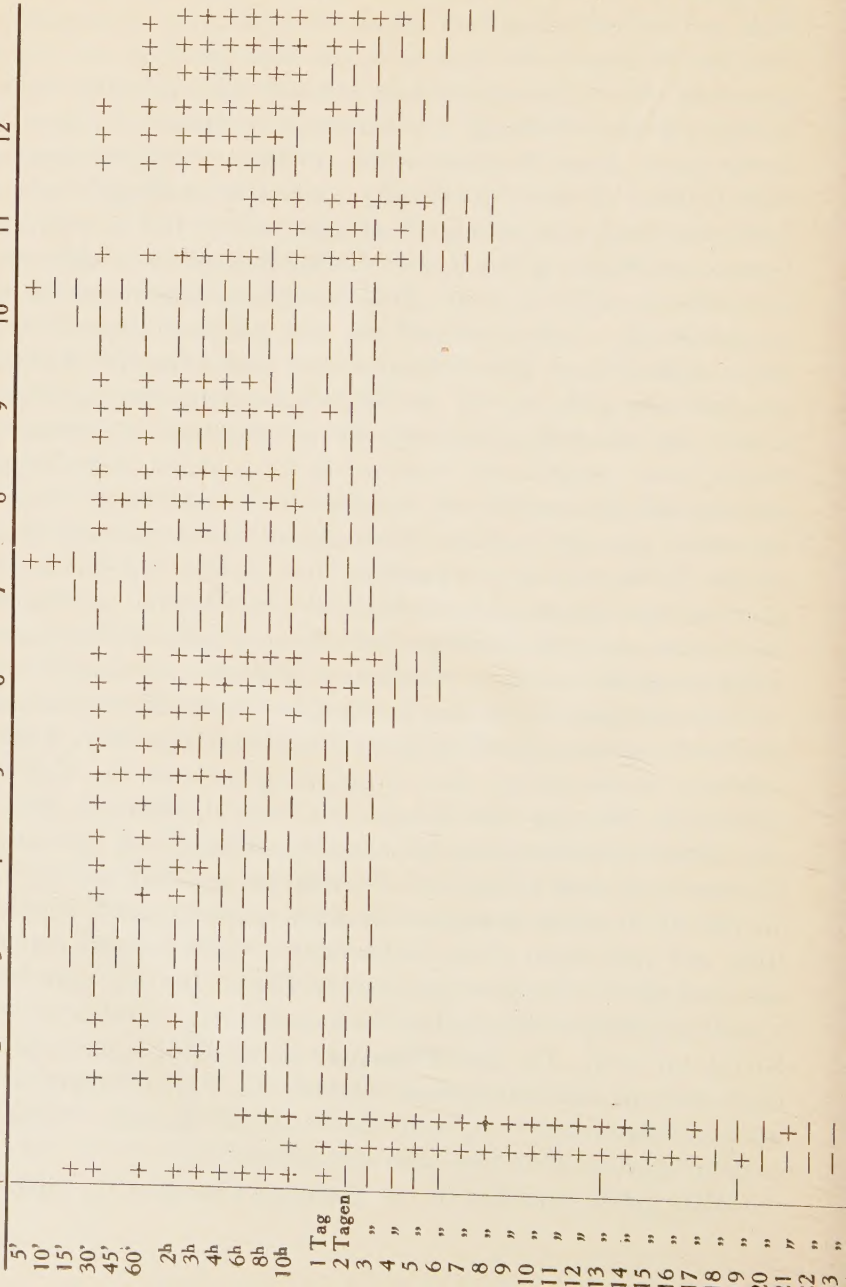
Wir arbeiteten also nach der Suspensionsmethode, die einfach und schnell anzustellen ist, die Durchführung einer größeren Anzahl von Einzelversuchen in kurzer Zeit gestattet, sich im allgemeinen als zuverlässig erwiesen hat und einen ziemlich sicheren Schluß auf die Wirkung des untersuchten Mittels zuläßt. Andererseits ist diese Methode wohl mit zwei Versuchsfehlern behaftet, nämlich der Anwendung kleiner Keimmengen und der Mitverimpfung entwicklungshemmender Stoffe. Die entwicklungshemmende Wirkung der in das Nährmedium mitverimpften Stoffe kann jedoch, wenn nicht zu große Mengen mitübertragen werden, vernachlässigt werden, zumal die von uns geprüften Mittel ja keine eigentlichen Desinfektionsmittel sind. Da die Keimzahl aber oft sehr klein ist, ist es möglich, daß bei derartigen Versuchen mit der Suspensionsmethode oft günstigere Ergebnisse erhalten bzw. vorgetäuscht werden als bei anderen Desinfektionsmittelprüfungsmethoden. Je kleiner die behandelte Keimmenge ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, resistente Keime in den Versuchen zu verwenden, desto größer die Gefahr, ungleichmäßige Resultate dadurch zu erhalten, daß nur bei einzelnen Entnahmen widerstandsfähige Individuen gefaßt und mitverimpft werden und ein positives Wachstum ergeben, bei anderen nicht.

Die Keimzahl der durch Abschwemmen der Agarkulturen erhaltenen, geschüttelten und durch Filtration von gröberen Teilchen befreiten Suspensionen, die als Ausgangsmaterial für die Verdünnungen dienten, bestimmten wir nach Eichkurven, die wir uns durch Auszählung und gleichzeitige Messung des Extinktionsmodulus mit dem Leitzschen Photometer gemacht hatten. Auf die für die Versuche benutzten Verdünnungen umgerechnet, wurde Bact. coli im ersten Versuch benutzt in einer Aufschwemmung, die etwa 38×10^8 Keime im ccm enthielt. Die bei dem ersten Versuch gewählte Staphylokokkenverdünnung enthielt 30×10^8 Keime im ccm. Da die Versuche nicht befriedigten, nahmen wir beim zweiten und dritten Versuch die Verdünnungen 1 : 100 mit etwa Bact. coli = 33×10^9 und 41×10^9 Keimen, Staphylokokken = 30×10^9 und 27×10^9 Keimen.

Wir geben zunächst in tabellarischer Übersicht die Empfind-

lichkeit der Bakterien gegenüber den gewählten Medikamenten wieder. Diese Versuche wurden nach der beschriebenen Technik ausgeführt. Es bedeutet ein + Wachstum der der Medikamentwirkung ausgesetzten Keime im Röhrchen mit 1 % iger Traubenzucker-Bouillon nach 3tägiger Bebrütung bei 37° C. Die Er-

Tabelle 1. Versuche mit Bact. coli.



gebnisse der drei Versuchsreihen sind nebeneinander innerhalb der jeweils einem Medikament zugehörigen Kolumne aufgeführt. Jede senkrechte Kolumne von + oder - Zeichen entspricht einem Versuch, so daß -++ bedeutet: im Versuch 1 = -, im Versuch 2 = +, im Versuch 3 = +.

Tabelle 2. Versuche mit Staphylokokken.

Wirkung nach	5'	10'	15'	30'	45'	60'	2h	3h	4h	6h	8h	10h	1 Tag	2 „	3 „	4 „	5 „	6 „
1 Atropin				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
						+					+	+	+					
						+					+	+	+	+				
2 Cardiazol				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
									+	+	+	+	+	+				
									+	+	+	+	+	+				
3 Solvochin																		
			+															
	+	+	+	+	+	+												
4 Koffein				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
5 Coramin				+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+		
				+	+	+		+	+	+	+	+		+	+	+		
				+	+	+	+		+	+	+	+		+	+	+		
6 Digalen				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
				+	+	+		+	+	+	+	+		+	+	+		
				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
7 Ephedrin																		
	+	+	+															
8 Strophanthin				+	+	+	+		+	+	+	+		+	+	+		
				+	+	+		+		+	+			+	+			
				+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+		
9 Lobelin						+	+		+	+				+	+	+		
						+		+		+	+			+	+	+		
						+	+	+	+	+				+	+	+		
10 Suprarenin																		
	+	+	+															
11 Sympatol				+	+	+	+		+	+	+	+		+	+	+		
				+	+	+	+	+		+	+	+		+	+	+		
12 Bismogenol						+	+	+	+	+	+	+		+	+	+		
				+	+	+		+		+	+	+		+	+	+		
				+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+		
NaCl				+	+	+	+		+	+	+	+		+	+	+		
				+	+	+		+		+	+	+		+	+	+		

Tabelle 3.

Einwirkung von Koffein. Natrium benzoicum 25 % ig und in 2- und 4-facher Verdünnung auf:

Wirkung nach	Bact. coli			Staphylokokken			NaCl Coli	NaCl Staph.
	konz.	1/2	1/4	konz.	1/2	1/4		
1h	+	+	+	+	+	+	+	+
2h	+	+	+	+	+	+	+	+
4h	—	+	+	+	+	+	+	+
6h	—	+	+	+	+	+	+	+
8h	—	+	+	+	—	+	+	+
10h	—	—	+	—	+	+	+	+
1 Tag	—	—	+	—	+	+	+	+
2 Tage	—	+	+	—	—	—	+	+
3 „	—	—	—	—	—	—	+	—
4 „		—	—		—	—	+	—
5 „		—	—		—	—	+	—
6 „							+	
7 „							+	
8 „							+	
9 „							+	
10 „							—	
11 „							—	
12 „							—	

Tabelle 4.

Einwirkung von Ephedrin. hydrochlor. 5 % ig und in 2- und 4-facher Verdünnung auf:

Wirkung nach	Bact. coli			Staphylokokken			NaCl Coli	NaCl Staph.
	konz.	1/2	1/4	konz.	1/2	1/4		
5'	+	+	+	+	+	+		
10'	+	+	+	+	+	+		
15'	+	+	+	+	+	+		
30'	—	+	+	+	+	+		
45'	—	+	+	—	+	+		
60'	—	+	+	—	+	+	+	+
2h	—	+	+	—	+	+	+	+
4h	—	—	+	—	—	+	+	+
6h	—	—	+	—	—	+	+	+
8h	—	—	+	—	—	+	+	+
10h	—	—	+	—	—	—	+	+
1 Tag	—	—	—	—	—	—	+	+
2 „	—	—	—	—	—	—	+	+
3 „	—	—	—	—	—	—	+	—
4 „							+	—
5 „							+	—
6 „							+	—
7 „							+	
8 „							+	
9 „							+	
10 „							—	
11 „							—	

Tabelle 5.

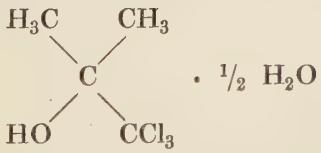
P_H-Werte und Absterbezeiten in den geprüften Medikamenten:

Medikament	Ph	Bact. coli: Versuch			Staphylokokken: Versuch		
		1	2	3	1	2	3
Cardiazol	7,6	2h	3h	2h	10h	2 Tage	8h
Atropin	7,4	1 Tag	19Tage	23Tage	2 Tage	1 Tag	2 Tage
Koffein	7,2	1h	2h	2h	8h	1 Tag	1 Tag
Coramin	6,6	1h	4h	2h	8h	8h	4h
Solvochin *	6,5	—	—	—	—	30'	1h
Ephedrin *	6,2	—	—	10'	—	—	15'
Digalen	5,3	10h	2 Tage	3 Tage	10h	1 Tag	1 Tag
Strophanthin	5,3	3h	10h	8h	10h	6h	10h
Sympatol	4,8	4 Tage	4 Tage	5 Tage	10h	1 Tag	10h
Lobelin	3,3	1h	1 Tag	6h	4h	3h	4h
Suprarenin *	2,6	—	—	5'	—	—	15'
Bismogenol	---	6h	8h	2 Tage	8h	10h	10h

* = Bei Solvochin, Ephedrin, Suprarenin wurde bei einigen Versuchen schon beim ersten Abimpfen kein lebender Keim mehr gefunden.

Die Ergebnisse der Reagenzglasversuche zeigen, daß die Wirkung des Solvochin, Ephedrin und Suprarenin überraschend stark sowohl auf Bact. coli wie auf Staphylokokken ist. Wachstum von Bact. coli ist nur noch nach längstens 10 Minuten, von Staphylokokken nach höchstens 1 Stunde nachweisbar.

Hierbei ist zu beachten, daß das D.A.B. 6 (Deutsches Arzneibuch) den Zusatz eines Konservierungsmittel zur Suprareninlösung vorsieht. Die handelsübliche und von uns zur Prüfung gewählte Lösung des Suprarenin enthält 1,2 g Suprareninhydrochlorid (= 1 g Suprarenin) in 1000 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Zur Konservierung wird Chloreton hinzugefügt, ein Acetonchloroform oder Trichlorbutyl-Alkohol:



farblose, kampferartig riechende Kristalle, pharmakologisch als Hypnoticum und Lokalanaestheticum wirksam. Außerdem ist beim Suprarenin in besonderem Maße die Wasserstoffionen-Konzentration von $P_H = 2,6$ zu berücksichtigen.

Gutschmidt (21) erwähnt, daß Budde Chloreton als Antisepticum der Borsäure für bei weitem überlegen halte und in seiner Vorschrift für Suprareninlösungen bei Aufbewahrung in größeren nicht abgeteilten Mengen einen Trichlorbutylalkoholzusatz von 0,5 % empfehle. Gutschmidt und Lühr selber geben auf Grund ihrer eigenen Versuche an, daß Chloreton in 0,5 %iger Lösung Colibakterien und Staphylokokken mit Sicherheit abtöte; in niedrigeren Konzentrationen sei die Wirkung ebenfalls nicht schlecht, aber unsicher, da gelegentlich Wachstum zu beobachten sei. Gegenüber Heubazillen sei jedoch das Chloreton auch in stärkerer Konzentration völlig wirkungslos. Eine abtötende Wirkung gegenüber Sporenbildnern komme ihm demnach nicht zu, so daß es als Sterilisierungsmittel für pharmazeutische Mittel abgelehnt werden müsse.

Bei Solvochin und Ephedrin ist anzunehmen, daß die desinfizierende Wirkung am Mittel selbst liegt.

Die der Wirkung von Coramin, Strophanthin und Lobelin ausgesetzten Staphylokokken erreichten nicht ganz die Lebensdauer der in die Kochsalzlösung geimpften Keime. Bei den übrigen Mitteln war eine Wirkung auf Staphylokokken nicht zu finden, denn der Wachstumsausfall erreicht etwa die Absterbekurve der Keime in der Kochsalzvergleichslösung. Allerdings ist hier zu beachten, daß die physiolog. Kochsalzlösung für manche Keimarten, wie Ficker (3) gefunden hat, kein sehr geeignetes Aufschwemmungsmaterial ist.

Beim Überblicken der Tabelle für die Versuche mit Bact. coli fällt auch besonders die starke Wirkung des Solvochin, Ephedrin und Suprarenin auf, daneben eine deutliche Wachstumsbeeinflussung durch Cardiazol und Koffein, sowie eine Beeinträchtigung durch Coramin, Strophanthin und Lobelin.

Besonders auffallend ist aber eine deutliche Wachstumsförderung des Bact. coli bei Einwirkung des Atropin.

Bei dem Vergleich der verschiedenen Versuche machen sich Schwankungen in den für die Einwirkung des Mittels gefundenen Grenzzahlen geltend. Ein Hauptgrund ist wohl in der wechselnden Resistenz der Bakterien, auch bei steter Benutzung des gleichen Stammes zu suchen. Aber auch Verschiedenheiten in der Beschaffenheit der benutzten Nährböden können von Einfluß sein, und schließlich kleine Ungenauigkeiten der Herstellung der Verdünnungen und der Beimpfung der Medikamente.

Die Tabellen 3 und 4 zeigen die Ergebnisse eines Versuches, bei dem wir Bact. coli und Staphylokokken der Wirkung der in der Ampulle enthaltenen Konzentration von Koffein und Ephedrin und deren 2- und 4-facher Verdünnung aussetzten. Auch hier ist die Beeinträchtigung des Bact. coli durch Koffein deutlich. Besonders klar ist die Wirkung des Ephedrin in den verschiedenen Konzentrationen sowohl auf Bact. coli wie auf Stephylokokken erkennbar.

Nach verschiedenen Meßmethoden stellten wir fest, daß die Reaktion der meisten Medikamente sauer ist. Dadurch besteht die Möglichkeit, daß die Bakterientötende Eigenschaft der geprüften Mittel sowohl auf der den therapeutischen Effekt bedingenden Substanz wie auf der von der chemischen Form der Substanz abhängenden H-Ionen-Konzentration in der Lösung beruht. Aus der Tabelle 5 ist jedoch ersichtlich, daß die H-Ionen-Konzentration nicht allein maßgebend ist. Berechnungen, eine Proportionalität zwischen H-Ionen-Konzentration und Keimtötungsvermögen der geprüften Mittel zu finden, führten zu keinem Ergebnis.

Zusammenfassung: In einer Reihe orientierender Versuche wird die Beeinflussung des Bakterienwachstums durch verschiedene Medikamente in üblicher Konzentration geprüft. Es läßt sich zeigen, daß die Wirkung einiger Mittel, besonders Solvochin, Ephedrin und Suprarenin sehr stark ist gegenüber den gewählten Keimen Bact. coli und Staphylokokken. Einwirkung von Atropin. sulf. auf Bact. coli zeigt Wachstumsförderung. Cardiazol und Koffein ergeben Wachstumsbeeinflussung des Bact. coli. Bei den übrigen Mitteln fällt der Wachstumsausfall in das Gebiet der Absterbekurve der Keime in der Kochsalzvergleichslösung.

Uns kam es vor allem darauf an, zu prüfen, ob überhaupt Einwirkungen vorhanden sind.

Schrifttum.

1. Lüderitz, C.: Einige Untersuchungen über die Einwirkung des Kaffeeinfuses auf die Bacterien. Zeitschrift für Hygiene, Bd. 7, 1889.
2. Boer, O.: Über die Leistungsfähigkeit mehrerer chemischer Desinfektionsmittel bei einigen für den Menschen pathogenen Bacterien. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. 9, 1890.
3. Ficker, M.: Über Lebensdauer und Absterben von pathogenen Keimen. Zeitschrift für Hygiene, Bd. 29, 1898.
4. Kloumann, F.: Beitrag zur Frage der Wirkung des Koffeins auf Typhus- und Colibacterien. Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Bd. 36, 1904.
5. Gaethgens, W.: Über die Erhöhung der Leistungsfähigkeit des Endoschen Fuchsinagars durch den Zusatz von Koffein. Zentralblatt für Bakteriologie ... Bd. 39, 1905.
6. Schiemann, O. und Ishiwara, T.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von chemotherapeutischen Präparaten und anderen Antiseptika auf Bakterien. Zeitschrift für Hygiene, Bd. 77, 1914.
7. Süpfle, K. und Dengler, A.: Die Bedeutung optimaler Nährböden zur Nachkultur bei der Prüfung von Desinfektionsverfahren. Archiv für Hygiene, Bd. 85, 1916.
8. Sümpfle, K.: Weitere Untersuchungen über optimale Nährböden zur Nachkultur bei der Prüfung von Desinfektionsverfahren. Archiv für Hygiene, Bd. 87, 1918.
9. Zeug, M.: Aquilibrierte Salzlösungen als indifferente Suspensionsflüssigkeiten für Bakterien. Archiv f. Hyg., Bd. 89, 1920.
10. Hailer, E.: Die Desinfektion. Weyls Handbuch der Hygiene, Bd. 8, 1922, Vierte Abteilung.
11. Bauer, K.: Die Einwirkung einiger Diuretika auf Bakterien. Zentralblatt für Bakteriologie . . . , Bd. 90, 1923.
12. Speyer, F.: Über die Wirkung verschiedener Wasserstoffionen-Konzentrationen auf das Wachstum des Coli-Bazillus in künstlichen Nährböden. Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 93, 1924.
13. Haim, A.: Der Einfluß von Alkaloiden auf Bakterien. Zentralblatt f. Bakteriologie . . , Bd. 102, 1927.
14. Weyrauch, F.: Zur vergleichenden Prüfung von Desinfektionsmitteln. Zentralblatt für Bakteriologie, Bd. 103, 1927.
15. Neißer, M.: Die Staphylokokken. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgegeben von W. Kolle, R. Kraus und P. Uhlenhuth, Bd. IV_1, 1927.

16. Reichel, H.; Desinfektions- und Sterilisationslehre. 1. = Allgemeiner und Physikalischer Teil,
Bürgi, E. und Laubenheimer, K.: Desinfektions- und Sterilisationslehre. 2. = Chemischer Teil, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. III_2, 1931.
17. Paul, Th.: Die Untersuchung der Arzneimittel des Deutschen Arzneibuches 6, Verlag Julius Springer, Berlin, 1927.
18. Junghanns, H.: Gasbrand durch Einspritzung von Arzneimitteln (Sammelstatistik über 60 Fälle). Deutsche Medizinische Wochenschrift, Nummer 22, 1933.
19. Dittler, Joos, Korschelt, Linck, Oltmanns, Schaum: Handwörterbuch der Naturwissenschaften. Bd. V, 1934.
20. Hanne, E.: Ein Wort zu der Frage der Prüfung von Desinfektionsmitteln. Zentralblatt für Bakteriologie . . . , Bd. 137, 1936.
21. Lühr und Gutschmidt: Über Sterilisation wäßriger Arzneilösungen und pharmazeutischer Geräte auf chemischem Wege. Veröffentlichungen aus dem Gebiet des Heeres-Sanitätswesens. Heft 103.
22. Cardiazol-Broschüre Knoll A. G., Ludwigshafen a. Rhein, 1937.

Lebenslauf.

Am 23. Juli 1913 wurde ich in Hannover geboren als Sohn des Ingenieurs Dietrich Hölscher und seiner Ehefrau Frieda, geb. Tinnemeyer. Ab Ostern 1919 besuchte ich die Privatschule Dörrienschule in Hannover. Ostern 1922 wurde ich in die Sexta des Städtischen Realgymnasiums Humboldtschule in Hannover aufgenommen. An dieser Anstalt bestand ich Ostern 1932 die Reifeprüfung. Vom Sommersemester 1932 ab studierte ich während sämtlicher vorklinischer und klinischer Semester Medizin an der Universität iu Göttingen. Dort legte ich nach dem Sommersemester 1934 die ärztliche Vorprüfung und am 15. Dezember 1937 die ärztliche Prüfung ab. Seit dem 16. Dezember 1937 bin ich als Medizinalpraktikant am Univ.-Institut für mediz. Chemie und Hygiene in Göttingen tätig.

Zum Schluß sei es mir noch gestattet, Herrn Prof. Dr. Schütz meinen besten Dank auszusprechen, sowohl für den erhaltenen Arbeitsplatz im Institute, als für die Anregung zu dieser Arbeit und die mir bei der Ausführung meiner Untersuchungen zuteil gewordene gütige Unterstützung.